

[Cited Reference 4]

(TRANSLATION)

Japanese Patent Office

Japanese Phase International PCT Publication (kohyo) No. Hei. 8 - 505633

Publication Date: June 18, 1996

Application No. Hei. 6 - 516615

Application Date: January 10, 1994

Date of Submitting the Translation: July 13, 1995

International Application No. PCT / EP94 / 00055

International Laid - Open No. WO94 / 16708

International Laid - Open Date: August 4, 1994

Priority Claim Number: P4301782.7

Priority Date: January 23, 1993

Country of Priority Claim: Germany (DE)

Countries Designated: EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SK, US

Applicant: L. T. S. Roman Therapy Systeme G. M. B. H und Companie K.G. (phonetic)

Applicant: H.F. Altzneimittel Folschung G.M.B.H Und Companie K.G. (phonetic)

Inventor: Moorman Iahim Arnold (phonetic)

Title of Invention: A therapeutical treatment for nicotinic addiction

[Abstract]

The present invention relates to the use of the product obtained by adding a pharmaceutically acceptable acid to galatamine and the salts thereof for the treatment of nicotinic addiction. The active substance is orally, skin - absorbedly or non - orally released in a continuous manner according to medical prescription.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-505633

(43) 公表日 平成8年(1996)6月18日

| | | | |
|---------------------------|------|---------|-----|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I |
| A 6 1 K 31/55 | ADR | 9454-4C | |
| // C 0 7 D 491/06 | | 7019-4C | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁)

| | | | |
|---------------|--|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平6-516615 | (71) 出願人 | エル テー エス ローマン テラピー・ システメ ゲー. エム. ベー. ハー ウ ント コンパニー カー. ゲー |
| (86) (22) 出願日 | 平成6年(1994)1月10日 | | ドイツ連邦共和国、デー56567 ノイヴィ ート、イルリッヒエル シュトラーセ 55 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成7年(1995)7月13日 | (71) 出願人 | ハー エフ アルツナイミッテル フォル シュング ゲー. エム. ベー. ハー ウン ト コンパニー カー. ゲー |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP 94/00055 | | ドイツ連邦共和国、デー59368 ヴェルネ、 アム パンホッフ 1-3 |
| (87) 国際公開番号 | WO 94/16708 | (72) 発明者 | ムアマン、イョアヒム、アーノルド ドイツ連邦共和国、デー59368 ヴェルネ、 アム パンホッフ 1-3 |
| (87) 国際公開日 | 平成6年(1994)8月4日 | | |
| (31) 優先権主張番号 | P 4 3 0 1 7 8 2. 7 | (74) 代理人 | 弁理士 佐々木 宗治 (外3名) |
| (32) 優先日 | 1993年1月23日 | | |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | | |
| (81) 指定国 | EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, H U, JP, KR, NO, NZ, PL, SK, US | | |

(54) 【発明の名称】 ニコチン依存症治療のための薬学的処方

(57) 【要約】

本発明はガラントミンおよびその塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加したものの、ニコチン治療のための使用に関する。活性物質が、薬学的処方から例えば経口的に、経皮的に、あるいは非経口的に、連続的かつ制御された方法で放出される。

【特許請求の範囲】

1. 有効量の活性物質ガラントミン (5a, 5, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-3メトキシ-11-メチル-6H-ベンゾフロ[3a, 3, 2-ef][2]ベンザツェピン-6-オール) あるいはこのガラントミンの塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加した塩類の1つを含むことを特徴とするニコチン依存症治療のための処方。
2. 前記活性物質が経口投与形態で存在していることを特徴とする請求項1記載のニコチン依存症治療のための処方。
3. 前記活性物質が非経口投与形態で存在していることを特徴とする請求項1記載のニコチン依存症治療のための処方。
4. 前記活性物質が経皮投与形態で存在していることを特徴とする請求項3記載のニコチン依存症治療のための処方。
5. 前記活性物質が、薬剤中の遊離ガラントミンとして計算したときに、0.1-50重量%、好ましくは2-15重量%の割合で含まれていることを特徴とする請求項1乃至4までのいずれか1項に記載のニコチン依存症治療のための処方。
6. 前記活性物質が適当な補助剤と結合していることを特徴とする請求項1乃至5のいずれか1項に記載のニコチン依存症治療のための処方。
7. 請求項1乃至6のいずれか1項に記載した処方のニコチン依存症治療のための使用方法。

【発明の詳細な説明】

ニコチン依存症治療のための薬学的処方

〔技術分野〕

本発明はニコチン依存治療のための薬学的処方に関する。

特に本発明は、制御された方法例えば連続的な方法で、ガラントミンあるいはその塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加したものの1つを放出してニコチン依存を治療するための、薬学的処方および装置に向けられている。

〔背景技術〕

ニコチン依存症は、WHOによって決められている薬物嗜癖の全診断基準、すなわち、

- －強制使用
- －精神活性効果
- －行動に対する影響
- －常同型消費習慣
- －離脱あるいは耐性増加における禁断症状に従う。

従って、喫煙は”悪癖”ではなく、いかなる場合にも意思によって抑制することができない。薬理学者が脳内のニコチン受容体を発見したが、それは、非常に多くの喫煙者が、彼らの高度な動機と良好な心理学的サポートにもかかわらず、何度も何度も逆戻りするという事実の生物学的説明となる。

この発見は、1975年に、チューインガムを介してのニコチン供給という全く新しいアプローチをもたらした。この方式は、最初は熱狂的に歓迎されたが、すぐに欠点を露呈した。苦い味と、チューインガムが社会的にあまり受容されていないことが反対理由であった。さらにまた、この方式には、過剰服用による乱用が生じた。

これらの欠点は、例えば独国特許DE 3 6 2 9 3 0 4あるいは米国特許4, 5

9 7, 9 6 1に記載されているように、ニコチンを含む経皮的治療方式の発展をもたらした。

ニコチンを経皮的に投与するとき、味は重要ではなく、投与は目に見えず、物質は経口の代用の満足なしに与えられ、血漿のピークが避けられる。

被観察者側での影響は、適用個所における皮膚刺激、すなわち、赤化、僅かな膨張およびかゆみであり、これらは時には治療を中止させることがある。

さらに、このニコチン療法のもう一つの欠点は、この治療形態がニコチンの激しい毒性を考慮していないということである。

従って、ニコチン依存症の症候を確かに抑制する薬剤に対する要求がある。しかし、この活性物質の治療上の投与量はニコチンの毒性に匹敵するような毒性を有していないかもしれない。

今日に至るまで、ニコチン依存症の治療に対しては次の群からの物質が使用されてきた。すなわち、

—窒素を含みぬ自然物質、例えば、 γ -ピロン、クエン酸、酢酸、樟脳、グルコース、ビタミン、テルピン、その他

—アルカロイド、例えば、ロベリン、カフェイン、およびキョウチクトウ科アルカロイド

—三環式抗鬱薬、例えば、フルオセチン

—クロニジン

—ピロロピリミジン

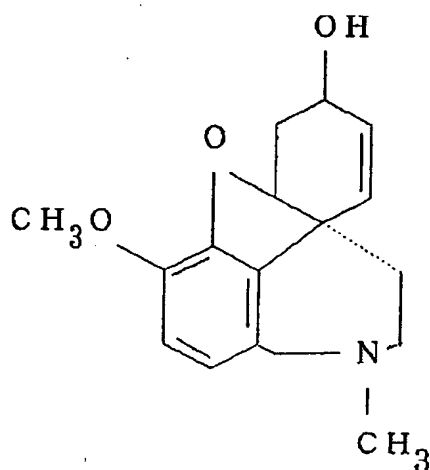
である。

療法原理の多様性ということだけで、ニコチンほどの毒性をもたないで効き目のあるニコチン依存症治療薬がまだ発見されていないということを暴露している。

従って、最大限まで薬剤の制御症リリースが可能であり、かつニコチンに対する欲求の減少が確実であるような、経口、経皮あるいは非経口的処方の薬剤を提供することが本発明の目的である。”非経口的”という術語は、経口形態を除いて、例えば、直腸、静脈内、筋肉内、腹腔内、及び鼻の投与形態のようなすべての適用形態を含んで用いられる。

[発明の開示]

本発明によれば、この目的は、有効量の活性物質ガラントミン (4a, 5, 9, 11, 12-ヘキサヒドロ-3メトキシ-11-メチル-6H-ベンゾフロ[3a, 3, 2-ef][2]ベンザツエピン-6-オール) あるいはこのガラントミンの塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加した塩類の1つを含むことを特徴とする、ニコチン依存症治療のための処方によって驚異的に達成される。



この解決は、ガラントミンを十分詳細に試験し、その薬理学的効果を徹底的に研究したのであるが、本発明によるガラントミン含有処方のニコチン依存症治療に対する適用は今日に至るまで記述されたことがないから、それだけますます驚異的なのである。

その薬理学的特性によって、ガラントミンは可逆的にはたらくコリンエステラーゼ反応抑制剤の群に属し、その効果はフィソスチグミンとネオスチグミンのそれに類似するが、それは特に特殊な特性のために目立っている。ガラントミンは、フィソスチグミンやネオスチグミンほど毒性が強くないので、その治療の範囲は3倍から6倍も広いのである。

この利点は、やや低いその重量単位のコリンエステラーゼ反応抑制作用を補償する。

診療において、ガラントミンは種々の指標のために、例えば、非脱分極筋肉弛緩剤の投与後の筋肉弛緩を補償するために麻酔術において使用される。フィソス

チグミンとネオスチグミンの両方の特性を結合するガラントミンは、その作用の

長い持続性によって、麻酔学における価値ある薬剤とされる。それは多くの患者が全身麻酔後の中央コリン作用抑制症候群に苦しむからである。さらに、それは有用な神経遮断麻酔の解毒剤である。

ネオスチグミンと違ってガランタミンは血液脳関門を通過し、コリン作用性の毒物の脳性効果を中和する。ガランタミンは、スコポラミンによって引き起こされるもうろう睡眠からの覚醒を促進する。

神経学においては、ガランタミンは顔面麻痺と他の単一あるいは多発性神経障害、多発性脊髄炎や脳および脊椎損傷の後の残留性対麻痺、および筋無力症における治療に用いられる。眼科学においては、ガランタミンは視界狭窄緑内障の治療に用いられる。アルツハイマー病におけるガランタミンの使用は実験段階にある。

さらにまた、アルコール禁断症状に対する臨床研究におけるガランタミンの使用が提案された（オプチッツ・Kによる西独特許（DE-PS）第4010079号明細書）。

ガランタミンは、例えば、コーカサス地方のスノードロップ・ガランタス（*Gallanthus*）、ウオロノウイ・ベル（*woronowi Vel.*）、ヒガンバナから分離することによって、あるいは合成によって得られる。

活性物質を制御された方法で放出する薬剤の形態は現在の技術水準で公知である。薬学的に効果のある配合物の上記処方での投与は、経口、経皮、あるいは腸管外の経路を介して行なうことができる。そのような薬剤の中で、ガランタミンはそのままの形で存在してもいいし、あるいは薬学的に受容可能な酸添加塩類の形で、例えば、ハイドロハロゲン化物、特に塩酸塩あるいは臭化水素酸塩として、あるいは他の薬学的に受容可能な酸の塩の形で存在してもよい。通常これらの手段は、担体、易流動性剤、溶媒、油というような補助剤を付加的に含有しているが、その種類と量とは投与の各形態によってそれぞれ異なる。一般的に言って、薬剤中の活性物質の含有量は、遊離ガランタミンとして計算したとき0.1%と50%の間、好ましくは2%と15%の間の範囲である。

本発明の範囲内であって経口投与のために好適な経口処方の幾つかを以下に記

載する。

例えば、そのような処方では、薬学的活性物質が半透過性の膜内、例えば酢酸セルローズ内にカプセル化される。カプセル材には穿孔機あるいはレーザで小さい孔がけられる。水はカプセル材を介して治療する患者の体内に吸収される。薬学的活性物質は上記小さい孔を介して、浸透圧により、徐々に、一定に、かつ制御された方法で押し入れられる。このようなシステムは例えば米国特許3,760,805および3,987,790に記載されている。薬学的活性物質はシステム内に固体形状で存在してもよいし、イオン交換樹脂に吸収されていてもよい。

経口投与のための別のシステムがシェスとレーソンの米国特許4,137,300に記載されている。この特許はワックスマトリクスを含む処方を記載している。

本発明による活性物質は適当な処方により、便利で適切な方法で投与される。固体の活性物質は、溶液あるいは懸濁液として投与されてよい。溶液あるいは懸濁液の媒体は水性あるいは有機性のものであってよい。ガラントミンのために適切な溶液あるいは懸濁液の媒体は、例えば水、シリコン液体、あるいは鉱油である。

上記のような処方での配合物の投与を容易にするために、システムに易流動剤を添加してもよい。経口処方のために適切な易流動剤性としては、例えばポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルローズおよび糖などがある。

本発明による経皮投与のための処方においては、薬学的活性物質はマトリクス内に含まれていてもよく、該薬学的活性物質はそのマトリクスから徐々に、一定に、かつ制御された所望の方法で放出される。配合物放出の間の該マトリクスの透過性は拡散に基づく。このようなシステムは独国特許3315272（米国特許4,769,028）に記載されている。このシステムは、非透過性の被覆層と、前記被覆層に取り付けられ特別な構造を持つ高分子マトリクスの過飽和活性物質溜めと、前記溜めに接着され活性物質に透過性を持つ感圧接着剤層と、前記感圧接着剤層を覆い使用に際しては外される着脱可能な保護層とからなる。感圧接着剤層を形成するのに十分なほど強い自己粘着力を持つ溜め層を備えたシステ

ムもまた適切である。

独国特許DE3843239（米国特許5,089,267）にはそのようなシステムが記載されている。

活性物質が皮膚を介して吸収されると、被治療者は制御された、一定の活性物質の流れを受け入れる。

別の適当な経皮処方が米国特許3,742,951、3,797,494、3,996,934、および4,031,894に記載されている。原理的に、これらの処方は一方の表面を表わす背面層と、活性物質に対して透過性を持ち他方の表面を表わす接着層と、最後に両表面を表わす2つの層の間に活性物質を含む溜めとからなる。あるいはまた、活性物質を透過性のある接着層内に分布した種々の微小カプセル内に含ませてもよい。いずれの場合にも、活性物質は溜めあるいは、微小カプセルから、膜を介して、活性物質に対して透過性のある接着層に連続的に放出され、被治療者の皮膚あるいは粘膜と接触する。微小カプセルの場合、カプセル材が膜として作用してもよい。

ガラントミンおよびその塩類を他の非経口的な方法で投与するのに適切な処方は、活性物質の貯蔵効果を許すものである。この場合、非水性ベースで注入可能な溶液として投与される。適切な溶媒は当業者に公知である。幾つかの薬局方に特定されている植物油を例にあげることができるが、落花生油、オリーブ油、アーモンド油、向日葵油、大豆油および胡麻油がそれに含まれる。鑄型油はしばしば薬剤のために好適な溶解性を有しており、さらにまた、動物性の油も適切である。

上記油は生理学的に未分化であり、十分耐溶性がある。このための前準備は、それら油を特別に純化してそれらが低い酸値と過酸化値とを持つようにすることである。油は血漿液に混和性がないことと肺動脈に塞栓症を引き起こす可能性があるため静脈内適用は不可能であり、それ故それらは筋肉内および皮下注射の調剤にのみ用いられる。油性の溶液および懸濁が比較的長い期間（しばしば1ヶ月におよぶ）適用個所に留まり遅延性をもって活性物質を放出する。

ガラントミンおよびその塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加したものの

投与量は十分大きく、かつ持続効果を発揮するために長期間行なうべきであり、それには個々の安定化／制御が要求される。

本発明を以下に示す実施例によって例示する。

〔実施例〕

実施例例

健康被験者の喫煙に対するガランタミンの影響

生体内に1日当たり10mgのガランタミンを放出する一連の経皮治療システムのためのテスト期間において、被験者のなかに2人の喫煙者が混じっていた。それは、“喫煙”が彼らをテストから除外する条件ではなかったからである。極めて驚くべきことには、両喫煙者とも、煙草に対する欲求が顕著に抑制されたことを示した。投与の持続時間は24時間であった。データは次の表に示す。

| | ガランタミン を投与しない 状態での煙草 消費量 | ガランタミン 10mg/日の経皮 投与後の煙草 消費量 |
|-------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 男性被験者 | 15-20本／1日 | なし |
| 女性被験者 | 平均60本／1日 | 7本／1日 |

表1

表1は、10mg／日のガランタミン1回の投与で煙草消費量のかなりな減少を引き起こしたことを示す。

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年3月10日

【補正内容】

請求の範囲

1. ニコチン依存治療のための薬学的処方を製造するための、ガラントミンあるいはその塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加した塩類の1つのニコチン依存症治療のための使用方法。
2. 活性物質が経口投与可能な形態で存在していることを特徴とする請求項1に記載のニコチン依存症治療のための使用方法。
3. 活性物質が非経口投与可能な形態で存在していることを特徴とする請求項1に記載のニコチン依存症治療のための使用方法。
4. 活性物質が経皮投与可能な形態で存在していることを特徴とする請求項3に記載のニコチン依存症治療のための使用方法。
5. 活性物質が、薬剤中の遊離ガラントミンとして計算したときに、0.1-50重量%、好ましくは2-15重量%の割合で含まれていることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか1項に記載のニコチン依存症治療のための使用方法。
6. 活性物質が適当な補助剤と結合していることを特徴とする請求項1乃至5のいずれか1項または幾つかに記載のニコチン依存症治療のための使用方法。
7. 有効な量のガラントミンあるいはその塩類であって薬学的に受容可能な酸を添加した塩類の1つを使用したことを特徴とするニコチン依存症治療方法。

【 国 際 調 査 報 告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 94/00055A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | <p>DIALOG INFORMATION SERVICES, FILE 155: MEDLINE 1966-1994, ACCESSION NUMBER 00713205 & DOKL. AKAD. NAUK. SSSR vol. 167, no. 5, 11 April 1966 pages 1197 - 1200 A.I. ERKOVA ET AL. see abstract</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p> | 1-7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 1994

Date of mailing of the international search report

30. 03. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No
 PCT/EP 94/00055

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 15, 12 October 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 127180a, F.I.GRUDEV ET AL. 'MECHANISMS OF ALCOHOL ABSTINENCE ACCORDING TO DATA FROM AN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC STUDY' see abstract & NAUCH.TR.OMSK MED. IN-T. no. 140, 1980 pages 89 - 92 | 1-7 |
| X | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 1, 2 January 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 708b, 'EFFECT OF GALANTHAMINE, EPIGALANTHAMINE, GALANTHAMINONE ON THE POSTSYNAPTIC N-CHOLINERGIC RECEPTORS' see abstract & DOKL. BOLG. AKAD. NAUK. vol. 41, no. 9, 1988 pages 101 - 103 L.YAMBOLIEV ET AL. | 1-7 |
| X | US,A,4 663 318 (B. DAVIS) 5 May 1987 see the whole document | 1-6 |
| X | EP,A,0 515 301 (E. SNORRASON) 25 November 1992 see page 8 - page 9 | 1-6 |
| X | EP,A,0 515 302 (E. SNORRASON) 25 November 1992 see page 10 | 1-6 |
| X | EP,A,0 449 247 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG) 2 October 1991 see the whole document | 1-6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/E^P 94/00055

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although Claim 7 is directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Local Application No

PCT/EP 94/00055

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US-A-4663318 | 05-05-87 | AU-B- 593051 | 01-02-90 |
| | | AU-A- 6760987 | 16-07-87 |
| | | DE-A- 3779149 | 25-06-92 |
| | | EP-A, B 0236684 | 16-09-87 |
| | | JP-A- 62215527 | 22-09-87 |
| EP-A-0515301 | 25-11-92 | AU-A- 1873692 | 30-12-92 |
| | | AU-A- 1886392 | 30-12-92 |
| | | WO-A- 9220327 | 26-11-92 |
| | | EP-A- 0584185 | 02-03-94 |
| | | CA-A- 2103022 | 15-11-92 |
| | | WO-A- 9220328 | 26-11-92 |
| | | EP-A- 0515302 | 25-11-92 |
| | | EP-A- 0584285 | 02-03-94 |
| EP-A-0515302 | 25-11-92 | AU-A- 1873692 | 30-12-92 |
| | | AU-A- 1886392 | 30-12-92 |
| | | CA-A- 2103022 | 15-11-92 |
| | | WO-A- 9220328 | 26-11-92 |
| | | EP-A- 0584285 | 02-03-94 |
| | | WO-A- 9220327 | 26-11-92 |
| | | EP-A- 0515301 | 25-11-92 |
| | | EP-A- 0584185 | 02-03-94 |
| EP-A-0449247 | 02-10-91 | DE-A- 4010079 | 02-10-91 |
| | | JP-A- 4221315 | 11-08-92 |